

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/ES04/000572

International filing date: 21 December 2004 (21.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: ES
Number: P200303032
Filing date: 22 December 2003 (22.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 07 March 2005 (07.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE DE INVENCION número 200303032 , que tiene fecha de presentación en este Organismo el 22 de Diciembre de 2003.

Madrid, 4 de Febrero de 2005

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

ANA Mª REDONDO MÍNGUEZ





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200303032

10-03-22

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

Madrid

CÓDIGO

28

(1) MODALIDAD:

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD DIVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

RAGACTIVES, S.L.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

B80096357

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **PARQUE TECNOLÓGICO DE BOECILLO, PARCELAS 2 Y 3**

LOCALIDAD **BOECILLO**

PROVINCIA **VALLADOLID**

PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELÉFONO **983 548 110**

FAX **983 548 118**

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL **47151**

CÓDIGO PAÍS **ES**

CÓDIGO PAÍS **ES**

(7) INVENTOR (ES):

**PASCUAL COCA
MARTÍN PASCUAL
MARTÍN JUAREZ**

APELLIDOS
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARÍA GENERAL
HISTORIOGRAFÍA
Panamá, Madrid 28071

NOMBRE

**GUSTAVO
PABLO
JORGE**

NACIONALIDAD

**ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA**

CÓDIGO

PAÍS
**ES
ES
ES**

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVEN. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TOLTERODINA

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENARSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

JUAN ARIAS SANZ; ABG PATENTES S.L., ORENSE, 16 - 8ª A - 28020 - MADRID (EN TRÁMITE DE INSCRIPCIÓN)

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: **15**

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: **13 (4 pp)**

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes

(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD
P200303032

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

22 DIC. 2003

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(71) SOLICITANTE (S)

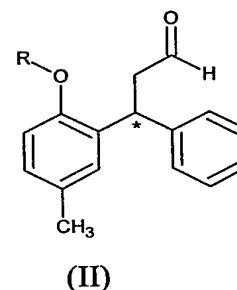
RAGACTIVES, S.L.

DOMICILIO **PARQUE TECNOLÓGICO DE BOECILLO PARCELAS 2 NACIONALIDAD ESPAÑOLA**
Y 3 - 47151 - BOECILLO - (VALLADOLID)

(72) INVENTOR (ES) **PASCUAL COCA, GUSTAVO; MARTÍN PASCUAL, PABLO; MARTÍN JUAREZ, JORGE**

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



(54) TÍTULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TOLTERODINA

(57) RESUMEN

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TOLTERODINA

El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R es un grupo protector de hidroxilo, y el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico, con diisopropilamina en presencia de un agente reductor; retirar el grupo protector del hidroxilo; y, si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de enantiómeros, y/o convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La tolterodina es un antagonista de los receptores muscarínicos útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria y de otros síntomas de hiperactividad de la vejiga urinaria.

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE TOLTERODINA

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como a un nuevo compuesto útil para la síntesis de dichos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La tolterodina, nombre genérico del compuesto (R)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, en ocasiones identificada como (R)-tolterodina, es un antagonista de los receptores muscarínicos útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria y de otros síntomas de hiperactividad de la vejiga urinaria. El enantiómero (S), también conocido como (S)-tolterodina, y su empleo en el tratamiento de alteraciones urinarias y gastrointestinales se ha descrito en la solicitud de patente WO 98/03067. La patente US 6.538.035 describe el empleo de la tolterodina y algunos de sus derivados en el tratamiento del asma en mamíferos.

La tolterodina fue descrita por primera vez en la patente US 5.382.600. En dicha patente se describen varios métodos para la preparación de tolterodina y análogos basados, en general, en el desplazamiento de un tosilato con diisopropilamina. Dicho procedimiento presenta varios inconvenientes. La reacción de desplazamiento transcurre muy lentamente, por lo que se necesitan varios días para llevar a cabo dicha reacción, y los rendimientos totales son bajos. Algunos de los reactivos empleados tales como el yoduro de metilo o el hidruro de litio y aluminio son caros y su uso conlleva peligro. Todo ello encarece el procedimiento total y lo hace poco productivo.

Un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina se describe en la patente US 5.922.914. Dicho procedimiento comprende la reducción de 3,4-dihidro-6-metil-4-fenil-2H-benzopirán-2-ona con DIBAL (hidruro de diisobutilo y aluminio) en tolueno para dar el correspondiente hemiacetal 6-metil-4-fenil-3,4-dihidro-2H-1-benzopirán-2-ol que, a continuación, se somete a aminación reductora para dar tolterodina racémica. Este procedimiento también presenta algunas desventajas ya que se emplea el reactivo DIBAL, que resulta caro y peligroso, por lo que su puesta en práctica no resulta conveniente a nivel industrial.

La solicitud de patente WO 03/014060 describe un procedimiento para obtener tolterodina que, aunque supera parcialmente algunos inconvenientes de los procedimientos anteriores, sigue incluyendo etapas problemáticas, en particular, la obtención del intermedio 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol, su transformación en el derivado
5 tosilato y posterior desplazamiento del tosilato con diisopropilamina. Estas etapas siguen presentando graves problemas, tales como el impedimento estérico de la diisopropilamina en la reacción de desplazamiento del tosilato, que dificulta la reacción de sustitución nucleófila, las altas temperaturas necesarias para la misma, así como los largos tiempos de reacción que comprenden, incluso, días.

10 Una aproximación diferente para la preparación del enantiómero (R)-tolterodina lo constituyen diversas síntesis enantioselectivas tales como las descritas en la patente US 6.310.248 o por Andersson et al. en J. Org. Chem. 1998, 63, 8067-8070, que describen procedimientos en los que es necesaria la participación de inductores de asimetría o auxiliares quirales, respectivamente, que, por lo general, suelen ser reactivos muy costosos.

15 Existe, por tanto, la necesidad de solucionar los problemas asociados con los procedimientos pertenecientes al estado de la técnica y proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina que mejore la economía del proceso empleando reactivos y materiales de partida más económicos y menos peligrosos y que sea, por tanto, más productivo. Ventajosamente dicho procedimiento debe ser susceptible de aplicación a
20 escala industrial y debe proporcionar el producto deseado con buen rendimiento y calidad.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un procedimiento alternativo para la obtención de tolterodina que supere la totalidad o parte de los problemas
25 mencionados anteriormente.

La solución proporcionada por la invención se basa en que los inventores han observado que es posible obtener 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropil-
amina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a partir de un compuesto de fórmula general (II) (definido más adelante) que,
30 por aminación reductora con diisopropilamina en presencia de un agente reductor y posterior desprotección del hidroxilo, rinde dichos compuestos con muy buenos rendimientos. Dicho compuesto de fórmula general (II) puede obtenerse a partir de compuestos de partida comerciales y económicos.

Un procedimiento como el proporcionado por la presente invención presenta la ventaja de que las reacciones químicas implicadas transcurren con altos rendimientos, con tiempos cortos de reacción, típicamente inferiores a los requeridos en otros procedimientos del estado de la técnica, sin implicar un aumento en el número de pasos de síntesis con respecto a los procedimientos existentes. Asimismo, dicho procedimiento no requiere el empleo de reactivos caros y/o peligrosos y proporciona 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular (R)-tolterodina con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo ello contribuye a reducir el coste global del procedimiento, lo que hace que el mismo resulte interesante comercialmente y permita su puesta en práctica a nivel industrial.

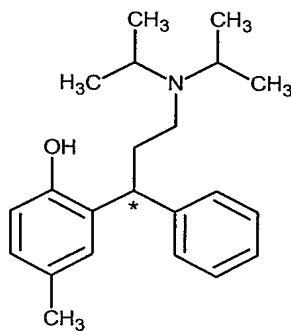
Por tanto, un objeto de la invención lo constituye un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, a partir de un compuesto de fórmula general (II). La resolución del compuesto 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina en su enantiómero (R) rinde (R)-tolterodina terapéuticamente útil.

Un aspecto adicional de esta invención lo constituye un compuesto de fórmula general (II) y su empleo en la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina, sus enantiómeros (R) y (S), o sus mezclas, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto adicional de esta invención lo constituye un procedimiento para la obtención de dicho compuesto de fórmula general (II).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

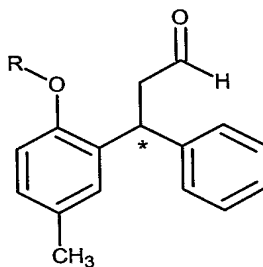
En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina de fórmula (I)



(I)

donde el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;
sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
que comprende:

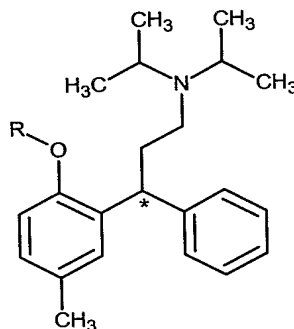
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde R es un grupo protector de hidroxilo y el asterisco tiene el significado
previamente indicado;

10 con diisopropilamina en presencia de un agente reductor para dar un compuesto de fórmula
(III)



(III)

donde (R) y el asterisco tienen los significados indicados previamente;

15 (b) retirar el grupo protector del hidroxilo de los compuestos de fórmula (III) para
obtener el compuesto de fórmula (I); y

(c) si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de
enantiómeros, y/o convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

20 El material de partida, compuesto de fórmula (II), es un compuesto nuevo que
puede obtenerse mediante un procedimiento como el que describe más adelante.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término “grupo protector de hidroxilo”
incluye cualquier grupo capaz de proteger a un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos
protectores del grupo hidroxilo han sido descritos por Green TW et al. en “Protective

groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999), Ed. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-16019-9). Aunque prácticamente cualquier grupo protector de hidroxilo puede ser utilizado, en una realización particular, el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquilo C₁-C₄, grupo bencilo opcionalmente sustituido, aralquilo, sililéter, carbonato o éster bencilico. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical derivado de un alcano lineal o ramificado, de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, etc. En una realización particular, el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquilo C₁-C₄, preferentemente, metilo, o un grupo bencilo.

La reacción de los compuestos de fórmula (II) con diisopropilamina en presencia de un agente reductor constituye una aminación reductora. Aunque prácticamente cualquier agente reductor apropiado puede ser utilizado en dicha reacción, en una realización particular, cuando R es metilo, el agente reductor se selecciona entre NaBCNH₃ y NaB(AcO)₃H, preferentemente NaB(AcO)₃H, o bien, alternativamente, la reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación en presencia del catalizador apropiado, por ejemplo, un catalizador metálico opcionalmente soportado, tal como Pd/C, etc. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, tal como un éter, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), etc., un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, diclorometano, etc., un alcohol, por ejemplo, metanol, etc., acetonitrilo, etc. La aminación reductora transcurre a través del correspondiente intermedio "sal de imonio" y puede llevarse a cabo bien en dos etapas consecutivas, formación de la sal de amonio y posterior reducción, o bien en una única etapa ("one-pot"), ambas alternativas caen dentro del ámbito de la presente invención. La aminación reductora transcurre con un alto rendimiento, típicamente superior al 90%, contribuyendo de este modo al elevado rendimiento global del procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (I) proporcionado por esta invención. En una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (II) es metilo, esta etapa de aminación reductora se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20°C y 40°C, preferentemente, entre 0°C y 20°C.

La retirada del grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para obtener el compuesto de fórmula (I) se puede realizar por métodos convencionales, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos minerales, ácidos de Lewis, sulfuros orgánicos, etc. En una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (III) es metilo, la retirada del grupo protector del hidroxilo se realiza por tratamiento con ácido bromhídrico acuoso en ácido acético, y, opcionalmente, en presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como un haluro de alquilamonio, por ejemplo, bromuro de tetrabutilamonio.

Esta etapa se realiza a la temperatura adecuada, dependiendo de las especies intervinientes, la cual puede ser fácilmente determinada por un experto en la materia; no obstante, en una realización particular, cuando R en el compuesto de fórmula (III) es metilo, la retirada de dicho grupo protector de hidroxilo se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 90°C y 150°C, preferentemente, entre 110°C y 120°C.

El compuesto de fórmula (I) es una amina y puede formar sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos cuando reacciona con los ácidos apropiados. Ejemplos de dichas sales incluyen el hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, metanosulfonato, fosfato, nitrato, benzoato, citrato, tartrato, fumarato, maleato, etc. (WO 98/29402). Dichas sales pueden obtenerse por métodos convencionales haciendo reaccionar la amina libre con el ácido en cuestión. En una realización particular, dicha sal es una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, el hidrobromuro. Dicha sal puede obtenerse bien por reacción de la amina libre con ácido bromhídrico o bien como resultado de efectuar la retirada del grupo protector de hidroxilo por tratamiento con ácido bromhídrico. Opcionalmente, si se desea, dicha sal de adición puede ser transformada en la correspondiente amina libre por métodos convencionales, por ejemplo, variando el pH de una disolución que comprende dicha sal hasta obtener la amina libre.

El compuesto de fórmula (I) tiene un carbono quiral. Por tanto, el compuesto de fórmula (I) existe bien en forma de sus enantiómeros (R) o (S) aislados o en forma de mezclas de dichos enantiómeros. Tal como se utiliza en esta descripción el término "mezclas" aplicado a enantiómeros incluye tanto las mezclas racémicas como las mezclas enriquecidas en uno cualquiera de los enantiómeros. El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse a partir de una mezcla de enantiómeros, tal como una mezcla racémica, del compuesto de fórmula (II) o del compuesto de fórmula (III) o bien a partir de los enantiómeros puros de dichos compuestos de fórmula (II) o de fórmula (III). Cuando el material de partida es una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros (R) y (S) del compuesto de fórmula (I) obtenidos pueden separarse por métodos convencionales de resolución de mezclas de enantiómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, métodos cromatográficos convencionales, etc. En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante el procedimiento proporcionado por esta invención se obtiene en forma de una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, en forma de una mezcla racémica. Por tanto, si se desea, la mezcla de enantiómeros obtenida puede resolverse en sus enantiómeros correspondientes para obtener el enantiómero deseado. En una realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (R) [(+)-(R)-3-(2-hidroxi-5-

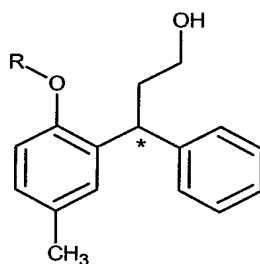
metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina], o tolterodina, también conocido como (R)-tolterodina, farmacéuticamente útil. En otra realización particular, dicho enantiómero es el enantiómero (S) [(-)-(S)-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-diisopropil-3-fenilpropilamina] o (S)-tolterodina, que también presenta aplicaciones terapéuticas. La resolución de

5 la mezcla de enantiómeros puede realizarse por cualquier método convencional, por ejemplo, utilizando columnas cromatográficas quirales o bien mediante cristalización fraccionada de sales de los enantiómeros correspondiente con los ácidos quirales apropiados. En una realización particular, la separación del enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) se realiza mediante resolución óptica tratando la mezcla de enantiómeros

10 con el ácido L-tartárico. La sal (R)-tolterodina L-tartrato o cualquier otra sal correspondiente con un ácido quiral apropiado se puede recrystalizar las veces necesarias hasta obtener el enantiómero (R) del compuesto de fórmula (I) con la pureza deseada. Asimismo, si se desea, el enantiómero obtenido puede ser transformado en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo mediante procedimientos convencionales

15 conocidos por los expertos en la materia.

El producto de partida, compuesto de fórmula (II), puede ser preparado por oxidación del alcohol correspondiente de fórmula (IV)



(IV)

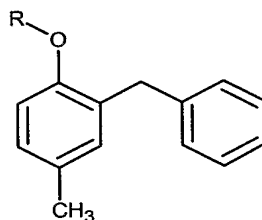
donde R es un grupo protector de hidroxilo y el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

La oxidación del alcohol de fórmula (IV) para obtener el aldehído de fórmula (II) puede llevarse a cabo utilizando cualquier agente de oxidación, sistema o método oxidante

25 apropiado, capaz de transformar un alcohol primario en el correspondiente aldehído. No obstante, en una realización particular, la oxidación del alcohol de fórmula (IV) en el aldehído de fórmula (II) se realiza utilizando clorocromato de piridinio (PCC), SO_3 .piridina (SO_3 .pyr), el sistema N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP)/ NaClO , o el método de Swern, preferentemente el método de Swern [Omura K. & Swern D.

Tetrahedron 34:1651 (1978)]. Los medios de actuación necesarios para llevar a cabo dicha oxidación, por ejemplo, temperatura, disolvente, etc., se elegirán en función del agente oxidante, sistema o método seleccionado.

El alcohol de fórmula (IV) es un producto conocido cuya síntesis se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente WO 03/014060. Alternativamente, dicho alcohol de fórmula (IV) puede ser obtenido mediante un procedimiento desarrollado en esta invención que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (V)



(V)

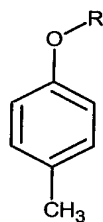
donde R es un grupo protector de hidroxilo; con óxido de etileno en presencia de una base fuerte, en un disolvente.

Prácticamente cualquier base fuerte, orgánica o inorgánica, capaz de arrancar un protón del grupo metileno presente en el compuesto de fórmula (V) puede ser utilizada; no obstante, en una realización particular, dicha base es una base orgánica o inorgánica tal como t-BuOK, BuLi, NaH, NaNH₂, MeONa, etc. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o un éter, tal como THF o dioxano, etc. Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -80°C y +50°C, preferentemente entre -80°C y -40°C cuando el disolvente es THF o DMF o entre 20°C y 60°C cuando el disolvente es DMSO. En una realización particular, la desprotonación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo con BuLi en THF, a una temperatura comprendida entre -78°C y -50°C y la adición del óxido de etileno se lleva a cabo controlando que la temperatura no supere los -50°C.

El compuesto de fórmula (V) puede ser obtenido a partir de un compuesto de fórmula (VI) mediante un procedimiento que comprende someter dicho compuesto a una reacción de acilación de Friedel-Crafts y posterior desoxigenación (Alternativa A) o bien a una reacción de alquilación de Friedel-Crafts (Alternativa B). Mediante cualquiera de dichas alternativas es posible preparar el compuesto de fórmula (V), ventajosamente en el que R es alquilo C₁-C₄ o bencilo, a partir de compuestos de partida y reactivos sencillos, asequibles y económicos, con tiempos de reacción cortos y elevados rendimientos.

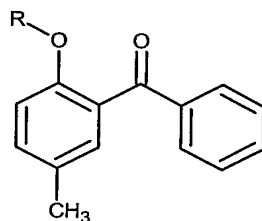
De forma más concreta, la obtención del compuesto de fórmula (V) según la Alternativa A comprende:

a) someter el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

donde R es un grupo protector de hidroxilo;
a una acilación de Friedel-Crafts por reacción con un haluro de benzoílo en presencia de un ácido de Lewis para dar el compuesto de fórmula (VII)



(VII)

donde R tiene el significado indicado previamente; y

b) someter dicho compuesto de fórmula (VII) a una reacción de desoxigenación para dar el compuesto de fórmula (V).

El haluro de benzoílo puede ser, por ejemplo, cloruro de benzoílo o bromuro de benzoílo. Prácticamente cualquier ácido de Lewis puede ser utilizado; no obstante, en una realización particular, dicho ácido de Lewis es el tetracloruro de estaño (SnCl_4). La acilación de Friedel-Crafts se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, acetonitrilo, nitrometano, dioxano, DMF, etc. La adición del ácido de Lewis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 30°C , preferentemente próxima a 0°C .

La desoxigenación del compuesto de fórmula (VII) se puede realizar por métodos convencionales, por ejemplo, mediante el empleo de un agente reductor apropiado para la desoxigenación de cetonas. En una realización particular, dicho agente reductor se selecciona entre NaBH_4 en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{THF}$, NaBH_3CN en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{THF}$, y Zn/HAcO . Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como un éter, por ejemplo, THF, dioxano, etc., un hidrocarburo halogenado, por ejemplo diclorometano, etc., preferentemente THF.

La reacción de desoxigenación se puede llevar a cabo a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, preferentemente entre 50°C y 70°C.

La obtención del compuesto de fórmula (V) según la Alternativa B comprende someter dicho compuesto de fórmula (VI) a una alquilación de Friedel Crafts por reacción
5 con un haluro de bencilo en presencia de un ácido de Lewis para dar dicho compuesto de fórmula (V). El haluro de bencilo puede ser cualquier haluro de bencilo apropiado, por ejemplo, bromuro de bencilo. Prácticamente cualquier ácido de Lewis puede ser utilizado; no obstante, en una realización particular, dicho ácido de Lewis es el tetracloruro de estaño. La alquilación de Friedel-Crafts se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por
10 ejemplo, acetonitrilo, nitrometano, dioxano, DMF, etc. La adición del ácido de Lewis se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y 30°C, preferentemente próxima a 0°C.

En una realización particular, la preparación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo según la Alternativa A. Aunque la Alternativa A comprende, en comparación con la
15 Alternativa B, dos etapas de reacción, presenta la ventaja de que las reacciones implicadas transcurren con altos rendimientos (véase el Ejemplo 1) en torno al 78% y 93% respectivamente, lo que permite obtener una cetona intermedia de fórmula (VII) de forma sencilla y con un rendimiento elevado. Dicha cetona intermedia es fácilmente purificable, mediante técnicas convencionales de recristalización, con lo que puede obtenerse un sólido
20 cristalino que puede utilizarse como producto de partida purificado en etapas posteriores.

En otro aspecto, la invención se relaciona con el compuesto de fórmula general (II). En una realización particular, el compuesto de fórmula (II) es un compuesto en el que R es metilo. Los compuestos de fórmula (II) son compuestos nuevos, pueden ser utilizados en la
síntesis del compuesto de fórmula (I) y constituyen, por tanto, un aspecto adicional de esta
25 invención al igual que su empleo en la obtención del compuesto de fórmula (I), en particular, de tolterodina.

El procedimiento proporcionado por esta invención permite obtener el compuesto de fórmula (I), sus enantiómeros aislados o mezclas de los mismos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular los enantiómeros (R) y S, a partir del
30 compuesto de fórmula (II). Dicho compuesto de fórmula (II) puede obtenerse fácilmente y con buen rendimiento a partir del correspondiente alcohol de fórmula (IV).

El procedimiento proporcionado por esta invención para obtener el compuesto de fórmula (I) presenta numerosas ventajas puesto que permite, entre otras cosas, obtener tolterodina sin necesidad de tener que pasar por etapas de reacción que presentan, entre

otros inconvenientes, largos tiempos de reacción; la tolterodina puede prepararse a partir de compuestos de partida y reactivos, sencillos, económicos y asequibles, que no resultan caros y/o peligrosos, y proporciona tolterodina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables con buen rendimiento y calidad farmacéutica. Todo ello contribuye a reducir el coste global del procedimiento de obtención de tolterodina, lo que hace que dicho procedimiento resulte interesante comercialmente y pueda ser ventajosamente puesto en práctica a nivel industrial.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

EJEMPLO 1

2-metoxi-5-metilbenzofenona

Sobre una mezcla de 4-metilanisol (100 g, 0,82 mol) y cloruro de benzoílo (95,15 ml, 0,82 mol) en 500 ml de CH_2Cl_2 a 0°C se goteó SnCl_4 (47,5 ml, 0,41 mol). Una vez completada la adición se dejó reaccionar durante 3-4 horas permitiendo que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Finalizada la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C , se hidrolizó con una mezcla de HCl concentrado (41 ml) en H_2O (376 ml), se lavó con 2x50 ml de NaOH (10 %), se secó y se evaporó para dar 140 g (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

EJEMPLO 2

(2-metoxi-5-metilfenil)fenilmetano

Sobre una mezcla de 2-metoxi-5-metilbenzofenona (140 g, 0,62 mol), en 840 ml de THF se adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ (204 ml, 1,86 mol) y NaBH_4 (46,8 g, 1,24 mol) y se calentó lentamente a la temperatura de reflujo (60°C) manteniéndola durante aproximadamente 6 horas. Finalizada la reacción, la mezcla se enfrió, se añadió sobre 500 ml de NaHCO_3 (7%), se extrajo la fase orgánica con 200 ml de acetato de etilo, se lavó con 3x50 ml de NaHCO_3 (7%), se secó y se evaporó obteniéndose un líquido viscoso [122,5 g (93 %)] que contenía el compuesto del título.

EJEMPLO 3

3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol

Sobre una disolución de (2-metoxi-5-metilfenil)fenilmetano (24 g, 0,113 mol), en 120 ml de THF a -78°C se añadió BuLi (54,4 ml, 0,147 mol). Finalizada la adición se

calentó hasta temperatura ambiente y se mantuvo a dicha temperatura durante 2 horas aproximadamente. De nuevo se bajó la temperatura a -78°C y se adicionó óxido de etileno (4,98 g, 0,113 mol) de manera que la temperatura no superase los -50°C . Se dejó evolucionar la reacción completándose al cabo de las 2 horas. A continuación, se hidrolizó la mezcla con 60 ml de NH_4Cl , se extrajo con 30 ml de acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con 2x25 ml de NH_4Cl , se secó y se evaporó obteniéndose 30 g (100%) de un líquido amarillo viscoso que contenía el compuesto del título.

EJEMPLO 4

10 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal

4.1 Método de oxidación (1)

Sobre una mezcla de cloruro de oxalilo (4,06 ml, 47,3 mmol) en 100 ml de Cl_2CH_2 y enfriada a -78°C se añadió dimetilsulfóxido (DMSO) (6,72 ml, 94,6 mmol) en 20 ml de Cl_2CH_2 , manteniendo siempre la temperatura de reacción por debajo de -60°C . Se dejó evolucionar a dicha temperatura durante 15 minutos y, a continuación, se adicionó una mezcla de 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (9,33g, 36,4 mmol) en 40ml de Cl_2CH_2 . Se mantuvo la mezcla de reacción durante 45 minutos aproximadamente y se añadió trietilamina (25,72 ml, 0,18 mol). Se mantuvo el crudo de reacción en torno a 1 hora reaccionando y se hidrolizó con 100 ml de NaHCO_3 (7%). La extracción se realizó con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 2x25ml de HCl (5%), se secó y se evaporó obteniéndose 8,67g (94%) de un líquido anaranjado viscoso que contenía el compuesto del título.

4.2 Método de oxidación (2)

25 Sobre una suspensión de PCC (0,63 g, 2,93 mmol) y 0,5 g de MgSO_4 en 4 ml de Cl_2CH_2 , se añadió 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol) disuelto en 1 ml de Cl_2CH_2 . La reacción se completó al cabo de las 3 horas. A continuación, se filtró con celite y el filtrado se extrajo con 2x25 ml de HCl (5%). La fase orgánica resultante se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose 2,21 g de un líquido viscoso oscuro que contenía el compuesto del título.

4.3 Método de oxidación (3)

Sobre una mezcla a 0°C consistente en 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol), 6,5 ml de Cl_2CH_2 , 0,54 ml de DMSO y trietilamina (2,7 ml, 19,5

mmol) se fue añadiendo lentamente $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ (1,56 g, 9,75 mmol). Una vez finalizada la reacción se lavó con disolución saturada de NH_4Cl (2x25 ml). La fase orgánica resultante se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose 0,45 g de un líquido viscoso negro que contenía el compuesto del título.

5

4.4 Método de oxidación (4)

Sobre una mezcla consistente en 2,5 ml de Cl_2CH_2 y N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP) (3 mg, 0,022 mmol) a -10°C se fue adicionando ácido metacloropbenzoico (0,04 g, 0,213 mmol) y posteriormente se goteó 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanol (0,5 g, 1,95 mmol) disuelto en 2,5 ml de Cl_2CH_2 manteniendo la temperatura a -10°C . A continuación, se subió la temperatura a 0°C y se goteó una disolución al 10% de NaOCl (1,3 ml, 2,13 mmol) a pH 9,5, manteniéndose la reacción durante 1 hora. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se trató con agua y Cl_2CH_2 , obteniéndose 0,4 g de un líquido amarillo denso impuro que contenía el compuesto del título.

15

EJEMPLO 5

N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina

Sobre una suspensión de $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (44,3 mmol) en 70 ml de THF, se adicionó 3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropanal (8,67 g, 34,1 mmol) disuelto en 10 ml de THF, al igual que diisopropilamina (5,78 ml, 40,92 mmol), manteniéndose el crudo de reacción durante 2 horas. Finalizada la reacción, ésta se hidrolizó con 25 ml de NaHCO_3 (7%), se extrajo con 25 ml de acetato de etilo, se lavó con 2x25ml de HCl (5%), se secó y se evaporó el disolvente obteniéndose 10,52 g (91%) de un líquido amarillo viscoso que contenía el compuesto del título.

25

EJEMPLO 6

N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro

6.1 Método A

Una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina (10,52 g, 30,99 mmol) en 24 ml de HBr (48%) y 14 ml de ácido acético se calentó a reflujo (115°C) durante 72 horas. A continuación, se gótearon 21 ml de acetato de etilo, se agitó durante 1 hora a 0°C y se filtró obteniéndose 6,5 g (64%) de producto final (compuesto del título).

35

6.2 Método B

Una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-metoxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina (0,85 g, 2,5 mmol) en 2 ml de HBr (48%), 1,1 ml de ácido acético y 4 mg de bromuro de tetrabutilamonio (catalizador de transferencia de fase) se calentó a reflujo (115°C) durante 48 horas. A continuación, se gotearon 2 ml de acetato de etilo, se agitó durante 1 hora a 0°C y se filtró obteniéndose 0,8 g (80%) de producto final (compuesto del título).

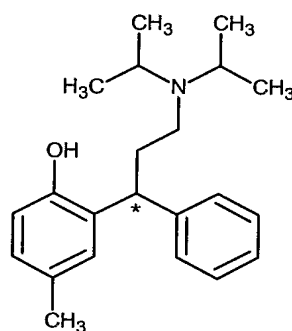
EJEMPLO 7

R-(+)-N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina tartrato

- 10 Sobre una suspensión de N,N-diisopropil-3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamina hidrobromuro (53 g, 0,131 mol) en 750 ml de CH₂Cl₂ y 375 ml de agua, se adicionaron 5,2 ml de NaOH (50%) ajustando el pH a 9,5 con ácido acético si fuese necesario. Una vez alcanzado este pH se mantuvo agitando durante 45 minutos y se extrajo con CH₂Cl₂, obteniéndose 42,55 g de la amina libre. A continuación, sobre dicha amina
- 15 disuelta en 140 ml de etanol a 60°C, se adicionó una disolución de 29,43 g de ácido L-tartárico disuelto en 280 ml de etanol a 60°C. Se mantuvo la reacción a una temperatura comprendida entre 60°C y 70°C, durante 1 hora y se enfrió lentamente hasta 0°C manteniéndola a dicha temperatura durante otra hora. El precipitado blanco resultante se filtró y secó a vacío durante 14 horas, obteniéndose 31,08 g de producto.
- 20 A continuación, se mezclaron 1.200 ml de etanol con los 31,08 g de producto obtenido y se calentó a 80°C durante 30 minutos; se concentró el volumen de etanol a la mitad por destilación y se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y posteriormente durante 1 hora a 0°C. Se obtuvo tolterodina L-tartrato por filtración y se secó a vacío a 60°C durante 14 horas, obteniéndose 27,51 g de producto. Este procedimiento se repitió en
- 25 una segunda ocasión con los 27,51 g de tolterodina L-tartrato recristalizada para dar 22,23 g con una pureza del 99,80% del compuesto ópticamente activo.

REIVINDICACIONES

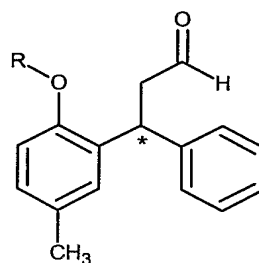
1. Un procedimiento para la obtención de 3-(2-hidroxi-5-metilfenil)-N,N-
 5 diisopropil-3-fenilpropilamina de fórmula (I)



(I)

- 10 donde el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;
 sus enantiómeros o mezclas de los mismos, o sus sales farmacéuticamente aceptables,
 que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

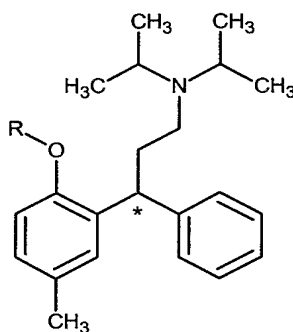


(II)

15

donde R es un grupo protector de hidroxilo, y el asterisco tiene el significado
 previamente indicado;

- 20 con diisopropilamina en presencia de un agente reductor para dar el compuesto de fórmula
 (III)



(III)

donde R y el asterisco tienen los significados previamente indicados;

(b) retirar el grupo protector del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) para
5 obtener el compuesto de fórmula (I); y

(c) si se desea, separar el enantiómero (R) o (S) deseado, o la mezcla de
enantiómeros, y/o convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente reductor se
10 selecciona entre NaBCNH_3 , $\text{NaB}(\text{AcO})_3\text{H}$ e hidrógeno en presencia de Pd/C .

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción del compuesto de
fórmula (II) con diisopropilamina se lleva a cabo en un disolvente seleccionado entre
15 tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo y metanol.

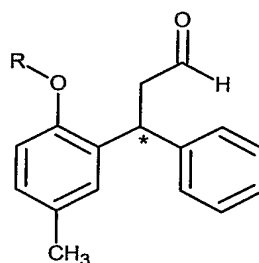
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la retirada del grupo protector
del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) se realiza mediante tratamiento con un ácido
20 mineral, un ácido de Lewis o un sulfuro orgánico.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la retirada del grupo protector
del hidroxilo del compuesto de fórmula (III) se realiza mediante tratamiento con ácido
bromhídrico acuoso en ácido acético.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I)
25 obtenido se selecciona entre el enantiómero (R), el enantiómero (S) y sus mezclas.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la separación de los enantiómeros (R) o (S) del compuesto de fórmula (I) se realiza mediante cristalización fraccionada de las sales de dichos enantiómeros con ácidos quirales.

5 8. Un compuesto de fórmula (II)



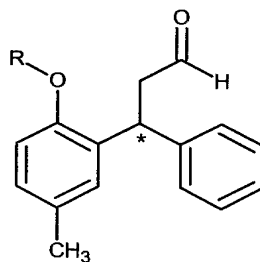
(II)

donde

10 R es un grupo protector de hidroxilo; y
el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico.

9. Compuesto, según la reivindicación 8, en el que R es metilo.

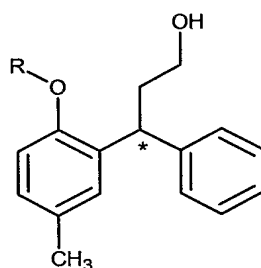
15 10. Un procedimiento para obtener un compuesto de fórmula (II)



(II)

donde

20 R es un grupo protector de hidroxilo; y
el asterisco indica un átomo de carbono asimétrico;
que comprende oxidar el alcohol de fórmula (IV)

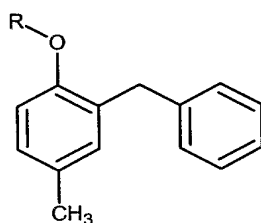


(IV)

donde R y el asterisco tienen los significados previamente indicados.

5 11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la oxidación del alcohol de fórmula (IV) para obtener el aldehído de fórmula (II) se lleva a cabo utilizando clorocromato de piridinio (PCC), SO_3 .piridina (SO_3 .pyr), el sistema N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPP)/ NaClO , o el método de Swern.

10 12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que dicho alcohol de fórmula (IV) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula (V)



(V)

15

donde

R es un grupo protector de hidroxilo;

con óxido de etileno en presencia de una base fuerte, en un disolvente.

20 13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que dicha base fuerte se selecciona del grupo formado por t-BuOK, BuLi, NaH, NaNH_2 y MeONa, y dicho disolvente se selecciona del grupo formado por dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano y dioxano.